

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 31/445

C08L101/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99104192.5

[43]公开日 1999年9月29日

[11]公开号 CN 1229649A

[22]申请日 99.3.24 [21]申请号 99104192.5

[30]优先权

[32]98.3.24 [33]JP [31]76209/98

[71]申请人 大日精化工业株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 芝田正之 林孝三郎 星野明

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 抗微生物剂、抗微生物树脂组合物及具抗微生物活性的制品

[57]摘要

含有 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物的抗微生物剂。当加到树脂中时,这些抗微生物剂能制成抗微生物树脂组合物,接着又可将微生物树脂制成抗微生物制品。用这些抗微生物剂制备树脂、合成纤维等时,它们不仅具有突出的抗微生物活性,而且有优良的耐热性、耐候性和耐磨性,同时还不降低这些物质透明度和安全性。

ISSN 1008-4274

BEST AVAILABLE COPY

说明书

抗微生物剂、抗微生物树

脂组合物及具抗微

生物活性的制品

5

本发明涉及抗微生物剂，尤其是能赋予树脂合成纤维等优良耐候性，同时不损害这些物质的安全性和透明度的抗微生物剂。本发明还涉及利用上述抗微生物剂的树脂组合物和利用这些树脂组合物的制品。

10 一般而言，抗微生物剂大致上被归为无机的有机的两类。与无机抗微生物剂相关的一个问题是，当它以添加剂的形式掺入到树脂、合成树脂、涂料等中时，所得的产品虽然在耐热性和耐候性方面表现良好，但却降低了这些产品的物理特性例如透明度和机械强度。另一方面，在无机抗微生物剂的安全性上，现在人们在关注它的由于作为未来大量消耗的结果的金属例如银的积累给生态系统带来的影响，因为这些抗微生物剂含有金属离子例如银离子。

15 另一方面，对关于有机抗微生物剂的问题是当其作为添加剂掺入到树脂、合成纤维、涂料等中时，所得的产品虽然其机械强度表现良好但却在耐热性和耐候性方面存在缺陷。根据所使用的抗微生物种类，所得产品有关其透明度方面的问题可能会随之产生。

20 本发明的一个目的是克服上述的问题从而提供一种抗微生物剂，当其作为添加剂掺入到树脂、合成纤维等中去时，它可以在不降低终产品透明度和安全性情况下赋予这些物质良好的耐候性和抗磨性。

25 经过广泛研究，本发明人发现将 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物加到树脂、合成纤维等中时可以赋予这些物质稳定的抗微生物活性和优良的耐候性和耐磨性，同时还不损害其透明度和安全性，从而完成了本发明。

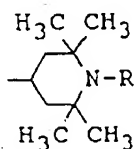
为了达到上述目的，本发明提供了一种包括 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物的抗微生物剂，一种包括该抗微生物剂的抗微生物树脂组合物，以及一种包括该抗微生物树脂组合物的抗微生物制品。

30 根据本发明的抗微生物剂不仅能赋予树脂、合成纤维等以优良的抗微生物活性而且还有优异的耐热性、耐候性、和耐磨性，同时还不降低其安

全性和透明度。而且，利用该抗微生物剂的树脂组合物以及由此树脂组合物制备的制品都具有上述的出色特性。

下面将根据优选实施方案对本发明作进一步的描述。在本发明的实施中使用的 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物是在其分子中具下述结构的化合物。

5

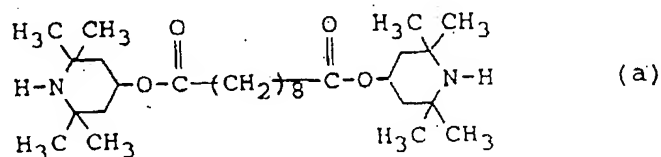


其中 R 代表氢原子或烷基。

10 作为本发明中使用的 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物，可以应用已知化合物。尤其优选的是下述的化合物(a)-(e)：

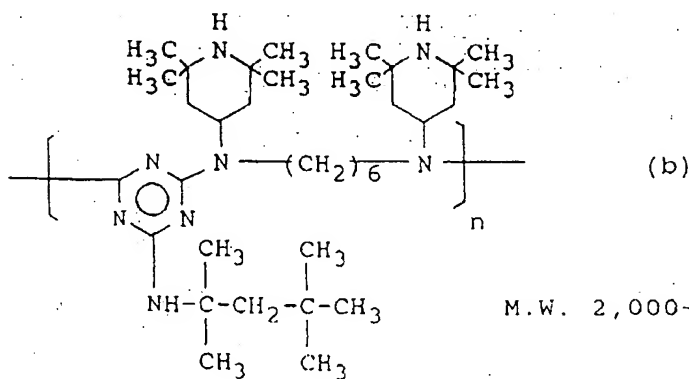
(a) 癸二酸双(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶)酯

15



(b) 聚[{ 6-(1,1,3,3-四甲基丁基)氨基-1,3,5-三嗪-2,4-二基 } { (2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)亚氨基 } 1,6-亚己基 { (2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)亚氨基 }]

20



25

M.W. 2,000-3,100

(c) 1,2,3,4-丁烷四羧酸与 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶醇和 3,9-双(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-2,4,8,10-四噁螺(tetraoxaspiro)[5.5]十一烷的混合酯

30

5

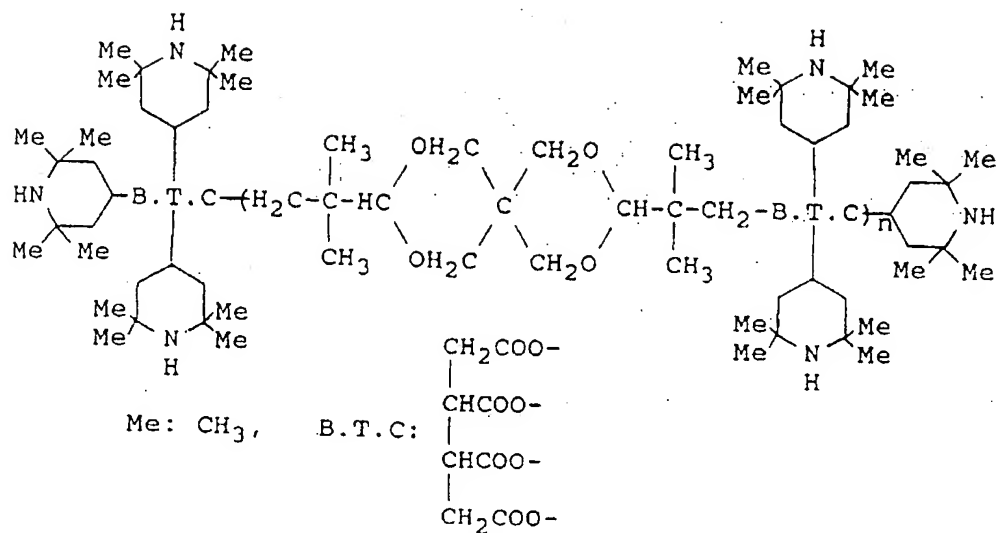
10

15

20

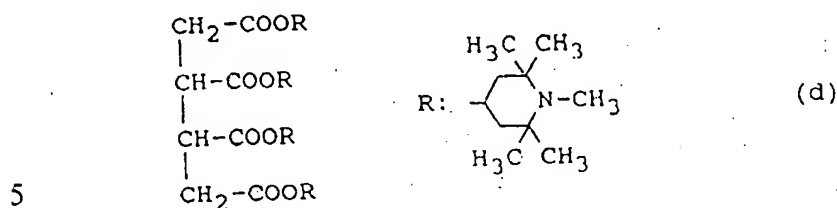
25

30

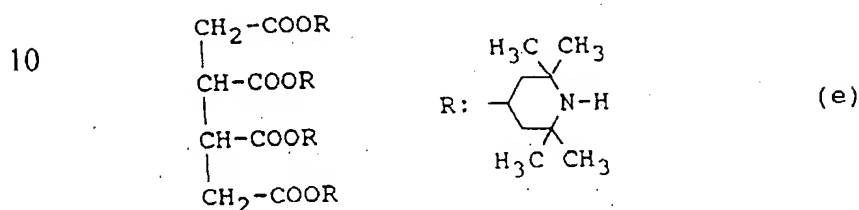


(c)

(d) 1,2,3,4-丁烷四羧酸四(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶)酯



(e) 1,2,3,4-丁烷四羧酸四(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶)酯



15 在上述化合物中，化合物(a)和(b)的安全性是尤其优良的，因为它们在日本卫生链烯和苯乙烯塑料联合会(Japan Hygienic Olefin and Styrene Plastics Association)(JHOSPA)确定的目录中，并且允许用于食品容器和包装中。这些化合物可单独使用也可联合使用。

20 本发明实际使用的 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物所具有的熔点或软化点在 80 到 135 °C 的范围内并且在树脂中有优良分散性，因此它们可以制成具有高度透明的抗微生物树脂组合物。

本发明实际使用的 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物尤其能赋予树脂耐候性和耐磨性，从而可以制成比传统有机抗微生物剂更优良的抗微生物树脂组合物。

25 根据本发明的任何一种抗微生物剂的抗微生物活性看起来是通过下述的机制发挥的。即，据信 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶的结构能形成季铵盐，而这种盐被认为可以引起微生物的细胞膜和壁损伤以及酶蛋白的变性和/或呼吸抑制，从而认为表现出了抗微生物活性。

30 在本发明的抗微生物树脂组合物中对所用的树脂并无特别限制。为了说明起见，可用的树脂可包括聚乙烯树脂、聚丙烯树脂、聚酯树脂、聚苯乙烯树脂、聚氯乙烯树脂、聚氨基甲酸乙酯树脂、聚丙烯酸树脂、聚酰胺

树脂、聚乙烯醇树脂和纤维素树脂。

在本发明的抗微生物树脂组合物中对 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物的用量并无特定的限制。但其优选用量是树脂重量的 0.05 % - 5 %。2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物的用量少于 0.05 % 重量会导致抗微生物效果降低，以至在使用双(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)癸二酸酯的情况下，几乎没有观察到对格兰氏阴性菌的抗微生物效应。另一方面，2,2,6,6-四甲基-4-哌啶衍生物的量如果大于 5 % 的重量，则其可能有潜在的问题，那就是它可能会对所得树脂组合物的物理特性产生不良影响。

根据本发明，可以在不对本发明的优良效果产生不良影响的前提下在本发明的抗微生物树脂组合物中加入色素、树脂添加剂、其他抗微生物剂和/或其它物质。只要其是由本发明的抗微生物树脂组合物制成的，那么对本发明的具有抗微生物活性的制品没有具体的限制。但是作为描述性的例子，将可能提到下面的这些物质。

(1) 模制的或通过其它方式形成的抗微生物制品：

通过注模法、挤压成型、吹塑法等可以模制或其它方法使本发明的抗微生物树脂组合物成形来制造这些制品。更具体的实例包括食品容器、废品或垃圾容器、文具、电子电器设备的机壳、化妆品容器、交通工具内部部件、厨房用具、浴室用具以及衣物存贮柜等。

(2) 抗微生物纤维

以纺织等方法使通过将本发明的抗微生物树脂组合物成形得到的制品制成纤维，然后将其制成织网式塑料或非织网式塑料。更具体的实例包括衣服和地毯。

(3) 抗微生物涂料

可通过利用溶剂等将本发明的抗微生物树脂组合物制成涂料。下面将根据实施例和对比实施例对本发明进行详细描述，其中“份”的意义在未加另行指明的情况下全部都指的是根据重量而来的。

下面实施例中应用的有这些抗微生物剂：

抗微生物剂 a：

癸二酸双(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶)酯(CAS No.52829-07-9)

抗微生物剂 b：

聚[(-6-(1,1,3,3-四甲基丁基)氨基-1,3,5-三嗪-2,4-二基)-(2,2,6,6-四甲基

-4-哌啶基)亚氨基}} (CAS No.71878-19-8).

抗微生物 c:

1,2,3,4-丁烷四羧酸与 2,2,6,6-四甲基-4-哌啶醇和 3,9-双(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-2,4,8,10-四噁螺[5.5]十一烷形成的混合酯(CAS No.119524-47-9).

5 抗微生物剂 d:

1,2,3,4-丁烷四羧酸四(1,2,2,6,6-五甲基-4-哌啶)酯(CAS No.P1274-89-4).

抗微生物剂 e:

1,2,3,4-丁烷四羧酸四(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶)酯(CAS No.64022-61-3).

10 实施例 1

将预先在营养肉汤培养基中 37℃ 培养了 16 小时的细胞悬浮物稀释 200 倍以得到接种细胞悬浮物。将抗微生物剂 a 以 500ppm 加到接种细胞悬浮液中。将 5 毫升的接种细胞悬浮液置于无菌 L 试管中,然后在 37℃ 下温育 24 小时。通过琼脂板稀释法(振荡器烧瓶法)来确定液体培养基中的存活细胞数。用大肠杆菌和金黄色葡萄球菌进行抗微生物活性测试。结果见表 1。

实施例 2-5

以与实施例 1 相类似的方法进行抗微生物测试,只是在此处用的是抗微生物剂 b-e 而非抗微生物剂 a。结果见表 1。

对比实施例 1

20 以与实施例相似的方法进行抗微生物活性测试,只不过此处不用抗微生物剂。结果见表 1。

表 1
结果(实施例 1-5 及对比实施例 1)

| | 抗微生物剂 | 大肠杆菌 | | 金黄色葡萄球菌 | |
|---------|-------|-------------------|----------|-------------------|----------|
| | | 存活细胞计数(个细胞/培养基) | 抑制(%) | 存活细胞计数(个细胞/培养基) | 抑制(%) |
| 接种细胞悬浮液 | - | 1.0×10^7 | - | 4.9×10^6 | - |
| 实施例 1 | a | 2.1×10^7 | 99 | $<10^3$ | >99.9999 |
| 实施例 2 | b | $<10^3$ | >99.9999 | $<10^3$ | >99.9999 |
| 实施例 3 | c | $<10^3$ | >99.9999 | $<10^3$ | >99.9999 |
| 实施例 4 | d | $<10^3$ | >99.9999 | $<10^3$ | >99.9999 |
| 实施例 5 | e | $<10^3$ | >99.9999 | $<10^3$ | >99.9999 |
| 对比实施例 1 | - | 1.9×10^9 | 0 | 1.3×10^9 | 0 |

实施例 6

将低密度聚乙烯树脂(100 份)与抗微生物剂 a(0.3 份)在加热条件下捏和并形成透明的样品膜。以与实施例 1 相似的条件测试其抗微生物活性, 只不过在此处加入的是 1.0 克的样品膜而非 500ppm 的抗微生物剂 a。

- 5 而且, 还根据 JIS K7113 测试了其耐候性。具体而言, 将样品膜压成 2 号哑铃试验片大小并将其置于日晒老化试验机下曝晒 500 小时。曝晒后通过张力试验测定试验片的致断伸长。结果见表 2。

实施例 7-10

- 10 以与实施例 6 相似的方法进行抗微生物活性测试, 只不过所用的是抗微生物剂 b-e 而非抗微生物剂 a。结果见表 2。

对比实施例 2

以与实施例 6 相似的方法进行抗微生物活性试验, 只不过不加抗微生物剂。结果见表 2。

表 2
结果(实施例 6-10 及对比实施例 2)

| | 抗微生物剂 | 大肠杆菌 | | 金黄色葡萄球菌 | | 耐候性 |
|---------|-------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------|
| | | 存活细胞计数 (个细胞/培养基) | 抑制(%) | 存活细胞计数 (个细胞/培养基) | 抑制(%) | |
| 接种细胞悬浮物 | - | 1.0×10^7 | - | 4.9×10^6 | - | - |
| 实施例 6 | a | 7.6×10^6 | 99.6 | 6.0×10^3 | >99.9995 | > 500 % |
| 实施例 7 | b | $<10^3$ | >99.9999 | $<10^3$ | >99.9999 | > 500 % |
| 实施例 8 | c | $<10^3$ | >99.9999 | $<10^3$ | >99.9999 | > 500 % |
| 实施例 9 | d | $<10^3$ | >99.9999 | $<10^3$ | >99.9999 | > 500 % |
| 实施例 10 | e | $<10^3$ | >99.9999 | $<10^3$ | >99.9999 | > 500 % |
| 对比实施例 2 | - | 1.9×10^9 | - | 1.3×10^9 | - | 30 % |

实施例 11

- 将聚乙烯树脂(100 份)和抗微生物剂 a(0.5 份)在加热条件下捏和并使之形成 5 厘米 × 5 厘米的透明样品板。将在营养肉汤培养基中经 37 °C 预培养 16 个小时的细胞悬浮液稀释于磷酸缓冲液中以得到接种细胞悬浮液中。将
- 5 接种细胞培养物以每个位置 0.1 毫升的量滴加到无菌样品板的四角和对角线中心上。在将样品板置于 37 °C 及 90 % 或更高湿度下在无菌 Petri 盘上 24 小时之后, 用磷酸缓冲液洗去细胞, 然后以琼脂盘稀释法(滴落法)确定存活细胞计数。用大肠杆菌和金黄色葡萄球菌进行抗微生物活性测试。结果见表 3。

10 实施例 12-15

以与实施例 11 相似的方法进行抗微生物活性测试, 只不过试验中用的是抗微生物剂 b 到 e 而非抗微生物剂 a。结果见表 3。

对比实施例 3

- 以与实施例 11 相似的方式进行抗微生物活性测试, 只不过试验中不使用抗微生物剂。结果见表 3。
- 15

表 3
结果(实施例 11-15 和对比实施例 3)

| | 抗微生物剂 | 大肠杆菌 | | 金黄色葡萄球菌 | |
|---------|-------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| | | 存活细胞计数(个细胞/培养基) | 抑制(%) | 存活细胞计数(个细胞/培养基) | 抑制(%) |
| 接种细胞悬浮液 | - | 2.1×10^5 | - | 2.9×10^5 | - |
| 实施例 11 | a | 2.3×10^3 | 99.8 | $<10^2$ | >99.9 |
| 实施例 12 | b | $<10^2$ | >99.99 | $<10^2$ | >99.9 |
| 实施例 13 | c | $<10^2$ | >99.99 | $<10^2$ | >99.9 |
| 实施例 14 | d | $<10^2$ | >99.99 | $<10^2$ | >99.9 |
| 实施例 15 | e | $<10^2$ | >99.99 | $<10^2$ | >99.99 |
| 对比实施例 3 | - | 1.2×10^6 | 0 | 1.6×10^5 | 0 |

实施例 16

5 将饱和聚酯(100 份)及抗微生物剂 a(0.3 份)在加热条件下捏和并将其纺丝成透明样品纤维。在无菌管形瓶中将 0.4 克的样品纤维与 0.2 毫升的细胞悬浮液进行温育, 而该细胞悬浮液已先在营养肉汤培养基上在 37 °C 下预培
16 小时并稀释。在样品纤维于 37 °C 培养 18 小时之后, 用生理盐水洗去细胞, 用琼脂板稀释法确定存活细胞计数。用金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯氏菌进行抗微生物活性测试。结果见表 4。

实施例 17-20

10 以与实施例 16 相似的方式进行抗微生物活性测试, 只不过所用的是抗微生物剂 b 到 e 而非抗微生物剂 a。结果见表 4。

对比实施例 4

15 将饱和聚酯在加热条件下捏和并纺丝成透明样品纤维。在无菌管形瓶中, 将 0.4 克的样品纤维以 0.2 毫升的细胞悬浮液接种, 该细胞悬浮液已预先在营养肉汤培养基中于 37 °C 下培养过 16 小时并稀释。紧接着接种之后, 以生理盐水对样品纤维进行洗涤以从样品纤维上分离细胞, 以琼脂板稀释法确定作为起始值的存活细胞计数。对另外的样品纤维的 0.4 克的部分, 它也已以相似方式接种, 然后在 37 °C 培养了 18 小时, 并以生理盐水将细胞洗去。然后以琼脂板稀释法确立存活细胞计数。以金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯氏菌进行抗微生物活性测试, 结果见表 4。

表 4
结果(实施例 16-20 及对比实施例 4)

| | 抗菌生物剂 | 金黄色葡萄球菌 | | 肺炎克雷伯氏菌 | |
|---------|-------|---------------------|--------|---------------------|----------|
| | | 存活细胞计数(个 细胞/培养基) | 抑制(%) | 存活细胞计数(个 细胞/培养基) | 抑制(%) |
| 起始值 | - | 1.2×10^5 | - | 1.3×10^5 | - |
| 实施例 16 | a | $<10^2$ | 99.99 | $<10^2$ | >99.9999 |
| 实施例 17 | b | $<10^2$ | >99.99 | $<10^2$ | >99.9999 |
| 实施例 18 | c | $<10^2$ | >99.99 | $<10^2$ | >99.9999 |
| 实施例 19 | d | $<10^2$ | >99.99 | $<10^2$ | >99.9999 |
| 实施例 20 | e | $<10^2$ | >99.99 | $<10^2$ | >99.9999 |
| 对比实施例 4 | - | 5.3×10^6 | 0 | 1.2×10^8 | 0 |

实施例 21

将实施例 6 的树脂组合物在加热下捏和并挤压成塑料食品盘。证明其具有优异的抗微生物活性。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.